

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. April 2002 (25.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/32866 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 211/58**,  
A61P 11/06, 27/14, 29/00, 25/00, C07D 401/12, 413/12,  
A61K 31/495, A61P 37/08

(DE). **SCHROMM, Kurt** [DE/DE]; In der Dörrwiese  
35, 55218 Ingelheim am Rhein (DE). **SPECK, Georg**  
[DE/DE]; In der Bitz 10, 55218 Ingelheim am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11907

(22) Internationales Anmeldedatum:  
16. Oktober 2001 (16.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 51 321.2 17. Oktober 2000 (17.10.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**  
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **DOLLINGER, Horst**  
[DE/DE]; Kiefernstrasse 30 c, 55218 Ingelheim am Rhein  
(DE). **ESSER, Franz** [DE/DE]; Posener Str. 30, 55218 In-  
gelheim am Rhein (DE). **JUNG, Birgit** [DE/DE]; Mühlstr.  
23, 55270 Schwabenheim (DE). **SCHNORRENBURG,**  
**Gerd** [DE/DE]; Hugo-Haering-Str. 78/2, 88400 Biberach

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.



**WO 02/32866 A1**

(54) Title: (4-ACYLAMINOPIPERIDIN-1-YL) ACETAMIDES AS NEUROKININ ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: (4-ACYLAMINOPIPERIDIN-1-YL) ACETAMIDE ALS NEUROKININANTAGONISTEN

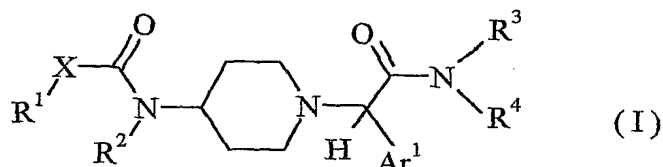
(57) Abstract: The invention relates to novel compounds of formula (I) or the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X and Ar<sup>1</sup> have the designations cited in the description. The invention also relates to the production and use of said compounds. The inventive novel compounds are valuable neurokinin (tachykinin) antagonists.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel (I) oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X und Ar<sup>1</sup> die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen sowie deren Herstellung und Verwendung. Die neuen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.

## (4-ACYLAMINOPIPERIDIN-1-YL) ACETAMIDE ALS NEUROKININANTAGONISTEN

5

Die Erfindung betrifft neue Verbindungen der Formel I,



worin die Reste Ar<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und X die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als  
 10 Arzneimittel, und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen. Die Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten.

#### Hintergrund der Erfindung

15 Die Verbindungen der Formel I werden teilweise von der breiten allgemeinen Formel der internationalen Patentanmeldung WO96/32386 umfasst. Jedoch werden dort keine Verbindungen offenbart, bei denen die Amidgruppe mit einem 2-Phenyl-ethylrest und der Piperidylrest in 4-Stellung mit einer substituierten Urethan- oder Harnstoffgruppe substituiert ist. Die in dieser internationalen Patentanmeldung beschriebenen Verbindungen sind  
 20 Neurokinin Antagonisten mit breitem Wirkungsspektrum.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue Neurokinin Antagonisten mit erhöhter Wirkung aufzuzeigen. Diese Aufgabe wurde nun erfindungsgemäß gelöst durch die Bereitstellung der neuen Verbindungen der Formel I.

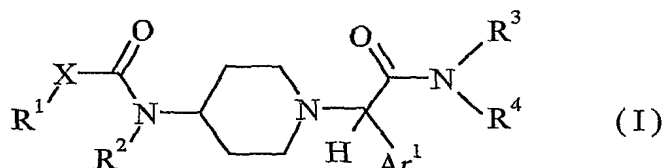
25

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass die Wirkung der neuen NK<sub>1</sub> Rezeptor Antagonisten der Formel drastisch erhöht ist gegenüber den bekannten Verbindungen.

5

Die Erfindung betrifft daher neue Verbindungen der Formel I



oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,  
worin

- 10  $R^1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $Ar^2$  bedeutet,  
 $R^2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkylmethyl bedeutet, oder  
 $R^1$  und  $R^2$  zusammengekommen eine eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Oxogruppen (=O)  
substituierte  $C_2$ - $C_3$ -Alkylendiylgruppe bedeuten,  
X O oder  $NR^5$  bedeutet,  
15  $Ar^1$  und  $Ar^2$  jeweils unabhängig voneinander für unsubstituiertes Phenyl oder 1- bis 5-fach  
durch Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoroalkyl,  $C_1$ -  
 $C_4$ -Fluoroalkoxy oder  $-OCH_2O-$  substituiertes Phenyl steht;  
 $R^3$  für 2-Phenyl-ethyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten  
substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander  
20 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  
 $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoroalkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoroalkoxy;  
 $R^4$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $CH_2COOH$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ ,  
 $-OH$  oder Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl steht ; und  
 $R^5$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht.

25

Vor- und nachstehend bedeuten die Begriffe "Alkyl" und "Alkoxy wie sie bezüglich der Reste  $R^1$ ,  
 $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  bzw. der Substituenten von  $Ar^1$  oder  $Ar^2$  verwendet werden, geradkettige oder  
verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoff-Reste mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1  
4, Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, Ethyl, *n*-Propyl, *i*-Propyl, *n*-Butyl, *tert*-Butyl,  
30 Methoxy, Ethoxy, *n*-Propoxy oder *i*-Propoxy.

- Vor- und nachstehend bedeuten die Begriffe "Fluoroalkyl" und "Fluoroalkoxy wie sie bezüglich de Restes R<sup>3</sup> bzw. der Substituenten von Ar verwendet werden, geradkettige oder verzweigte, mit
- 5 Fluor substituierte Kohlenwasserstoff-Reste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und bis zu 9 Fluoratomen, vorzugsweise 1 oder 2, Kohlenstoffatomen und bis zu 5 Fluoratomen, insbesondere Trifluorethyl, Pentafluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 2-Fluorethyl, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Pentafluorethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy oder 2-Fluorethoxy.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)- Antagonisten, die Substanz P-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten und besitzen zudem eine drastisch erhöhte Wirkung.
- 15 Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure,
- 20 Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.
- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als Racemate vorliegen, sie können aber auch als reine Enantiomere, d.h. in (R)- oder (S)-Form gewonnen werden. Bevorzugt sind Verbindungen die als Racemate bzw. als (S)-Form vorliegen.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wertvolle Neurokinin (Tachykinin)-Antagonisten,
- 30 die Substanz P-antagonistische Eigenschaften besitzen. Sie sind nützlich zur Behandlung von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten:

Behandlung oder Vorbeugung von entzündlichen und allergischen Erkrankungen

der Atemwege, wie Asthma, chronische Bronchitis, hyperreagible Atemwege, Emphysem, Rhinitis, COPD, pulmonale Hypertonie, cystische Fibrose, Husten;

5 der Augen, wie Konjunktivitis und Iritis,

der Haut, wie Dermatitis bei Kontaktekzem, Neurodermitis, Pruritus, Urtikaria, Psoriasis, Sonnenbrand, Verbrennungen, Insektenstiche, Rosazea, Juckreiz, sensible oder überempfindliche Haut,

10 des Magen-Darm-Traktes, wie Magen- und Duodenalgeschwüre, Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn, entzündliche Darmerkrankung, Colon irritabile, M. Hirschsprung, Mobilitätsstörungen;

der Gelenke oder Knochen, wie rheumatoide Arthritis, reaktive Arthritis, Arthrose, Osteoporose und Reiter-Syndrom;

der Blase, wie Reizblase, Inkontinenz, Harndrang, Urethritis, Kolik und Zystitis.

15

Weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie Demenz, M. Alzheimer, Schizophrenie, Psychosen, Angstzustände, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Sexuelle Dysfunktionen, Essstörungen, Depression, Kopfschmerzen (z.B. Migräne oder Spannungskopfschmerzen), Epilepsie; M. Parkinson, Schlaganfall,

20 Behandlung von Herpes zoster sowie postherpetischer Schmerzen, von Tumoren, Kollagenosen, einer Dysfunktion der ableitenden Harnwege, von Hämorrhoiden, von Übelkeit und Erbrechen, ausgelöst z.B. durch Bestrahlung oder Zytostatikatherapie oder Bewegung und Schmerzzuständen aller Art.

25 Die Erfindung betrifft daher auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Heilmittel und pharmazeutische Zubereitungen, die diese Verbindungen enthalten. Bevorzugt ist die Anwendung am Menschen. Die Applikation der erfindungsgemäßen Verbindungen kann intravenös, subcutan, intramuskulär, intraperitoneal, intranasal, inhalativ, transdermal, gewünschtenfalls durch Iontophorese oder literaturbekannte Enhancer gefördert, und oral  
30 erfolgen.

Zur parenteralen Applikation werden die Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch verträglichen Salze, eventuell mit den dafür üblichen Substanzen wie

Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannit-Lösungen oder auch eine Mischung aus verschiedenen

5 Lösungsmitteln.

Außerdem können die Verbindungen durch Implantate, z.B. aus Polylactid, Polyglycolid oder Polyhydroxybuttersäure bzw. intranasale Zubereitungen appliziert werden.

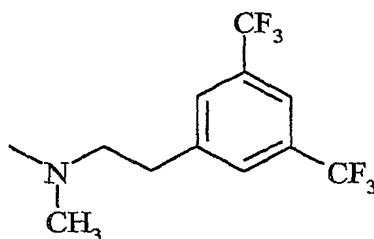
10 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin  $R^4$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, insbesondere Methyl ist.

Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin Ar unsubstituiertes Phenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl, insbesondere unsubstituiertes Phenyl ist.

15 Solche Verbindungen der Formel I sind bevorzugt, wobei  $R^3$  für 2-Phenylethyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sind, wobei die Substituenten jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, insbesondere worin  $R^3$  2-(3,5-Bis-trifluormethylphenyl)-ethyl ist.

20

Verbindungen der Formel I sind besonders bevorzugt, worin die Gruppe  $-NR^3R^4$



ist.

25 Ein bevorzugter Aspekt der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Phenyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxyphenylgruppe, insbesondere 4-Methoxyphenyl, bedeutet, X für NH, und  $R^2$  für ein Wasserstoffatom steht.

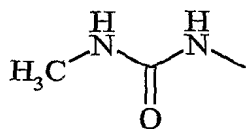
Ein weiterer bevorzugter Aspekt der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$  und  $R^2$  zusammengekommen eine Ethylen-1,2-diyl, 1-Oxoethylen-1,2-diyl, Propylen-1,3-diyl, 1-Oxopropylen-1,3-diyl oder 1-Oxobutyl-1,3-diyl gruppe bedeuten, und

5 X für O, NH oder  $NCH_3$  steht.

Besonders bevorzugt sind NK1 Rezeptor Antagonisten der Formel I, worin der Rest

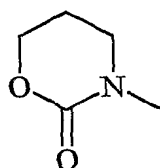


eine Gruppe ausgewählt aus den Formeln A-1 bis A-8 ist:

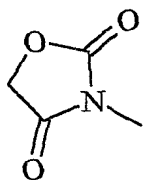


10

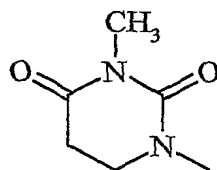
A-1



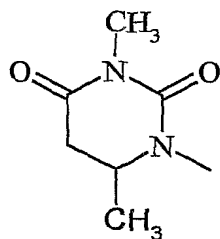
A-2



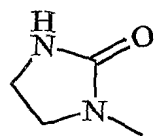
A-3



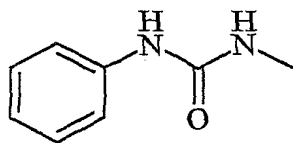
A-4



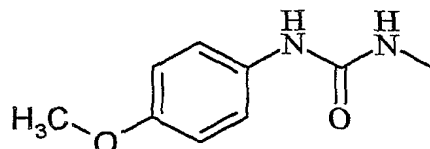
A-5



A-6



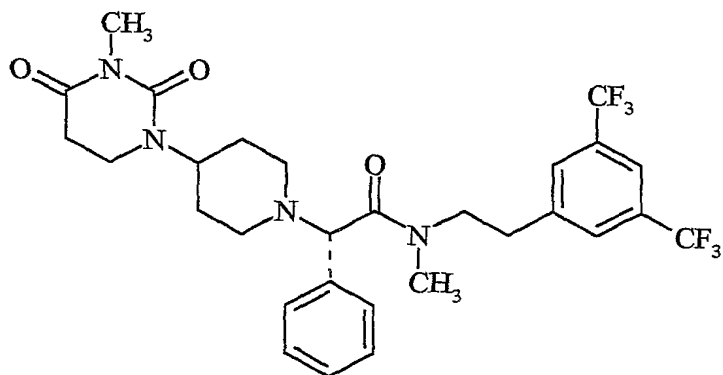
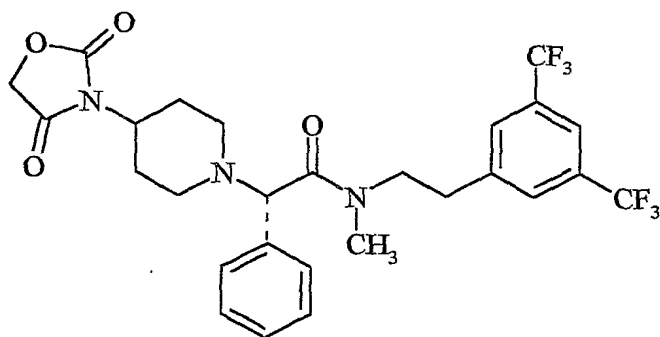
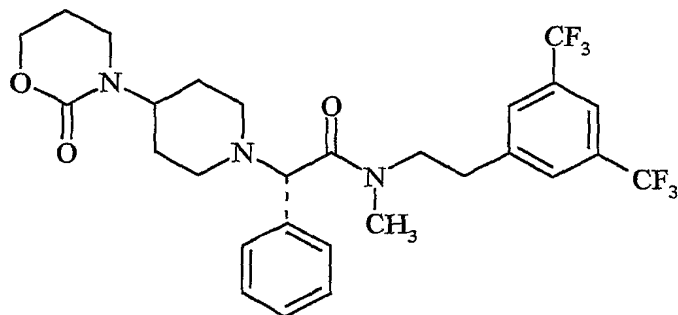
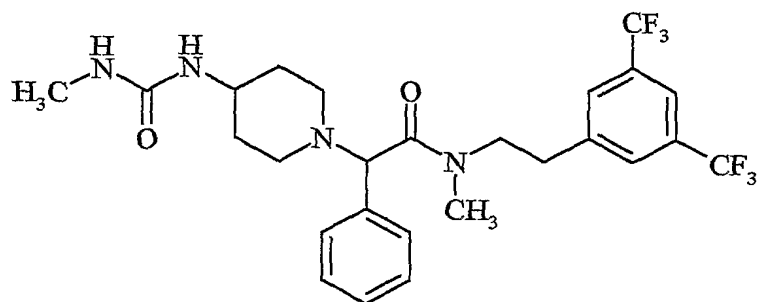
A-7

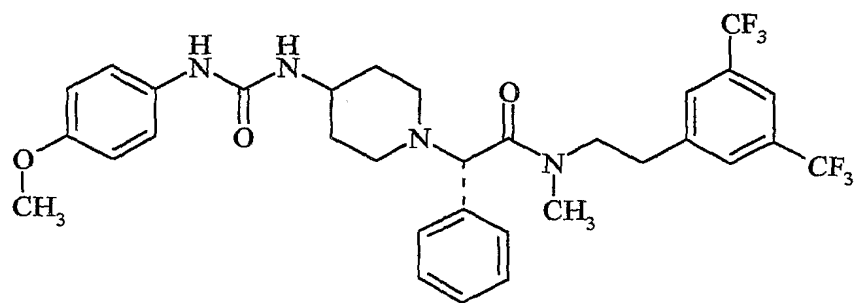
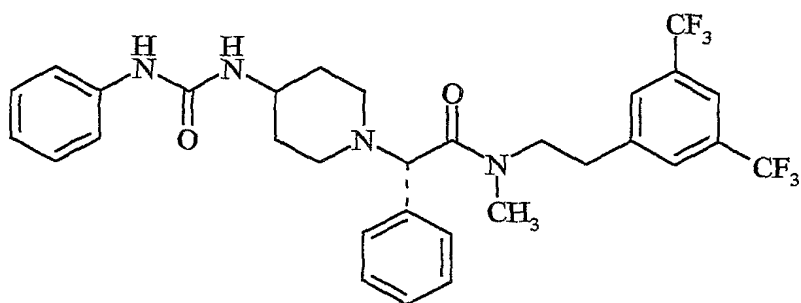
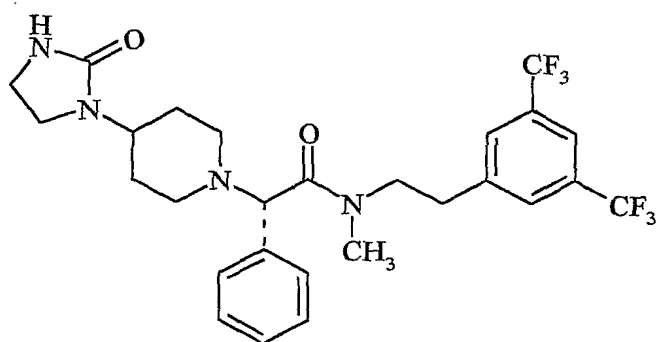
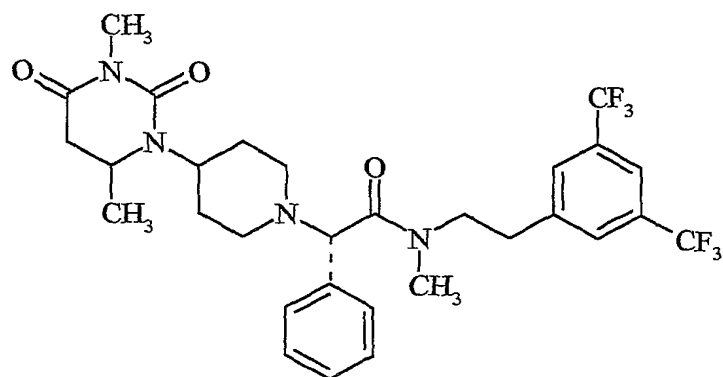


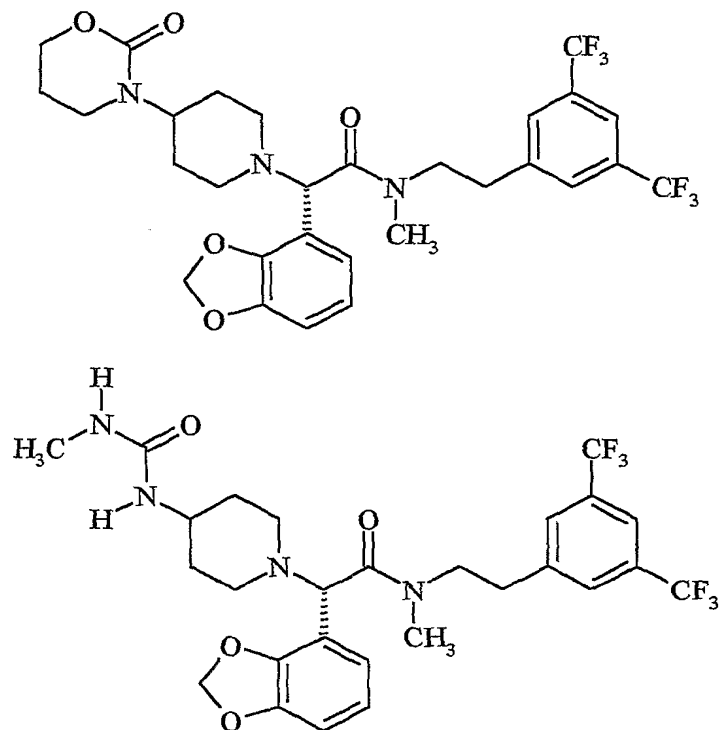
A-8

15 Besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen:





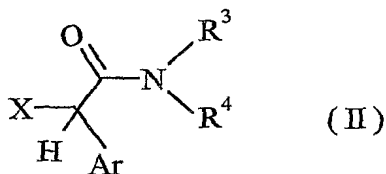




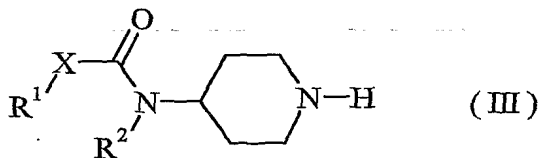
Die Herstellung der Verbindungen kann auf an sich bekannte Weise erfolgen.

5 Vorteilhafte Methoden sind in dem folgenden Schema dargestellt und beschrieben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man ein Amid der Formel II



10 worin X eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise Halogen, Alkylsulfonyloxy, insbesondere Methylsulfonyloxy, oder Arylsulfonyloxy, insbesondere *p*-Tolylsulfonyloxy, bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einem Piperidin der allgemeinen Formel III

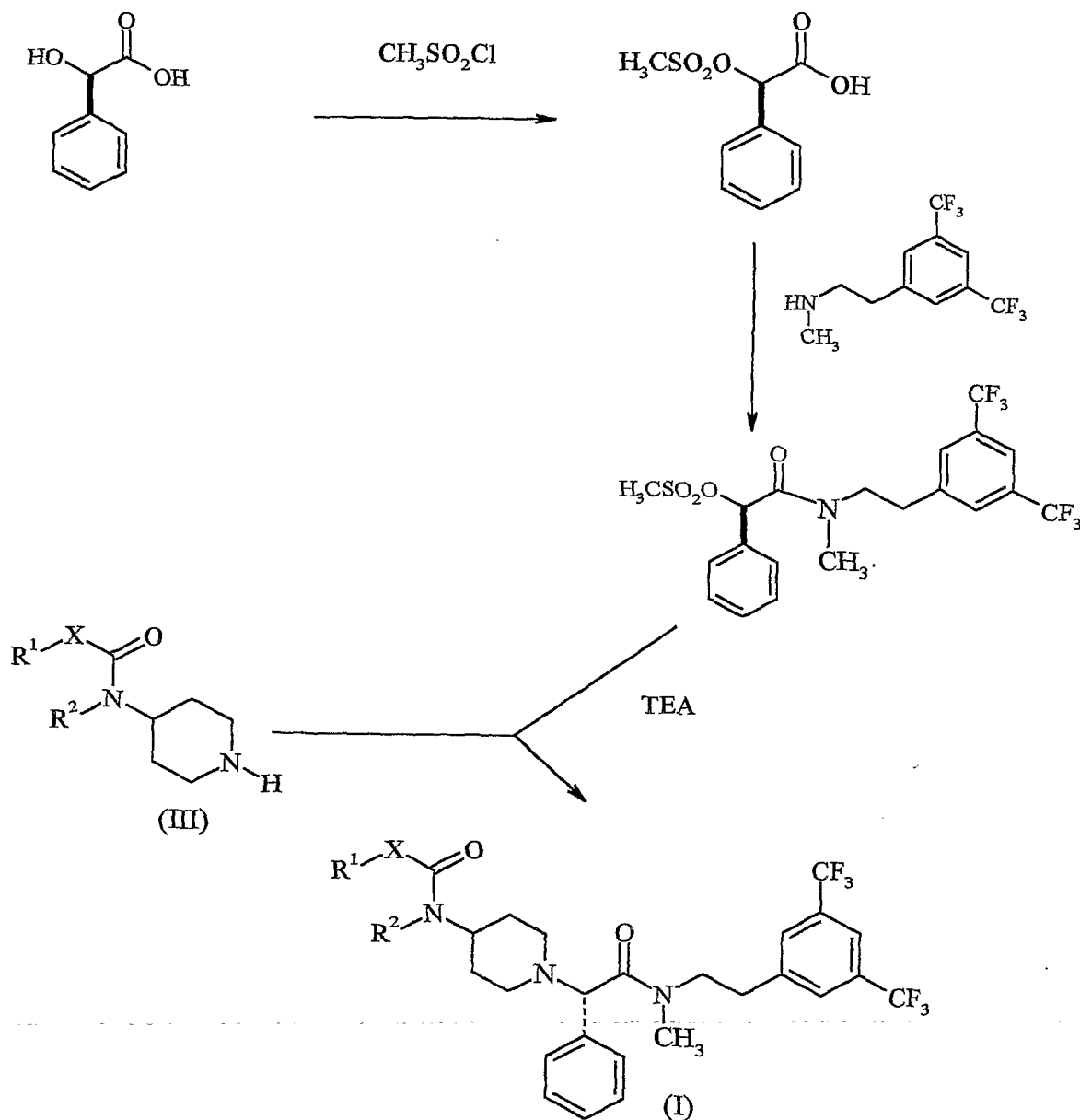


umsetzt.

Dieses Verfahren wird anhand des folgenden Schemas 1 für Verbindungen dargestellt, in denen Ar Phenyl, R<sup>3</sup> Bis-(trifluoromethyl)-phenylethyl und R<sup>4</sup> Methyl ist. Das Verfahren ist jedoch für alle Verbindungen der Formel I analog anwendbar. Die Verbindungen der Formel III sind bekannt oder können in Analogie zu an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

5

Schema 1



Den Reaktionspartner für dieses Piperazinderivat erhält man wie im Schema 1, rechts dargestellt. (R)-Mandelsäure wird dabei mit Methansulfonsäurehalogenid umgesetzt zur (R)-2-(Methansulfonyloxy)-essigsäure. Diese wird nun mit einem Kupplungsreagens und dem

entsprechend substituierten Phenethylamin umgesetzt zum entsprechenden Amid, oder sie wird in das entsprechende Säurehalogenid überführt (z.B. mit  $\text{SOCl}_2/\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) und dann mit dem geeignet substituierten Phenethylamin in das entsprechende Amid umgewandelt. Im letzten Schritt wird das so erhaltene Amid umgesetzt mit dem oben beschriebenen

- 5 Piperidinderivat wobei es unter Substitution von Methansulfonat zur C-N-Knüpfung kommt unter gleichzeitiger Umkehr des Chiralitätszentrums. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem polar aprotischen Lösungsmittel wie z.B. DMF, Dimethylacetamid, Ethylmethylketon oder Acetonitril in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer anorganischen Base wie z.B.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  oder  $\text{CaCO}_3$ , oder organische Basen
- 10 wie z.B. tertiäre Amine, vorzugsweise Triethylamin, Hünig-Base, Pyridin oder N-Methylmorpholin, zwischen 0 °C und 120 °C, typischerweise zwischen 10 °C und 80 °C. Die Reaktionszeit liegt in der Regel zwischen 0,5 h und 48 h.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen sollen nun durch die
- 15 nachfolgenden Beispiele erläutert werden. Dem Fachmann ist bewusst, dass die Beispiele nur zur Veranschaulichung dienen und als nicht limitierend anzusehen sind.

## A      **Synthesebeispiel erfindungsgemäßer Verbindungen**

### 20      Beispiel 1

N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-N-methyl-2-[4-(3-methyl-ureido)-piperidin-1-yl]-2-phenyl-acetamid

- 6,8 g 4-(3-Methylureido)-piperidin werden zusammen mit 19,2 g N-[2-(3,5-Bis-
- 25 trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt analog wie in WO 99/62893 beschrieben) und 6,8 ml Triethylamin in 400 ml Aceton 8 Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird die Lösung eingeeengt, mit ges. Natriumhydrogen-carbonat-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird
- getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit Methylenchlorid /
- 30 Methanol 9:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Aus dem Rückstand wird mit ethanolischer Salzsäure und Ether N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-N-methyl-2-[4-

(3-methyl-ureido)-piperidin-1-yl]-2-phenyl-acetamid als Hydrochlorid kristallisiert, man erhält 7,1 g farblose Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm = 7,93 – 7,33 (8H, m); 5,58; 5,38 (1H, 2s); 4,03 – 2,59 (5H, m); 3,05 (4H, m); 2,98; 2,90 (3H, 2s); 2,74; 2,70 (3H, 2s); NH im Lösungsmittel-  
 5 Blindpeak 4,89; 2,27 – 1,52 (4H, m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

## Beispiel 2

(S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-N-methyl-2-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-  
 10 piperidin-1-yl]-2-phenyl-acetamid

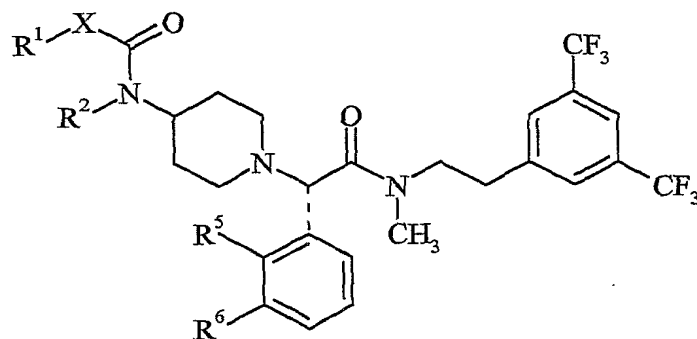
5,4 g 4-(2-Oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-piperidin werden zusammen mit 12,5 g (R)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-2-methansulfonyloxy-N-methyl-2-phenyl-acetamid (hergestellt aus D-(-)-Mandelsäure) und 4,5 ml Triethylamin in 250 ml Aceton 6 Stunden  
 15 unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird die Lösung eingeeengt, mit ges.

Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit Methylenchlorid / Methanol 9:1 über Kieselgel chromatographiert. Die im DC einheitlichen Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Aus dem Rückstand wird mit  
 20 ethanolischer Salzsäure und Ether (S)-N-[2-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-N-methyl-2-[4-(2-oxo-[1,3]oxazinan-3-yl)-piperidin-1-yl]-2-phenyl-acetamid als Hydrochlorid kristallisiert. Man erhält 7,5 g hellbeige Kristalle.

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm = 7,88 – 7,55 (8H, m); 5,47; 5,28 (1H, 2s); 4,24 (2H, t,  $J = 5,8$  Hz); 4,13 (1H, m); 4,06 – 2,69 (6H, m); 3,04 (4H, m); 3,00; 2,89 (3H, 2s); 2,34 – 1,71  
 25 (6H, m). Die meisten Signale aufgrund Amidrotation aufgespalten.

Drehwert  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36,7^\circ$  ( $c=1$ , Methanol)

In analoger Weise können die Beispiele 3 bis 10 hergestellt werden.



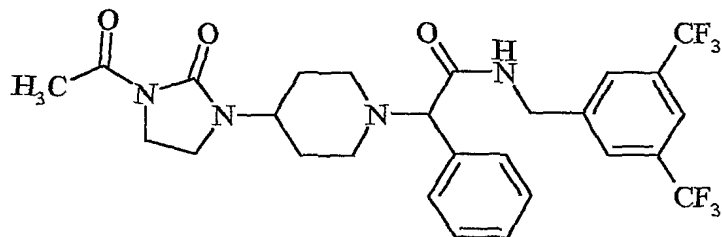
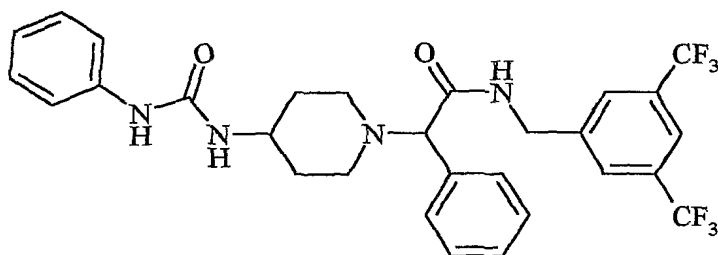
Beispiel	$R^1-X-$	$R^2-$	$R^5$	$R^6$
3	$-O-CH_2-C=O-$		H	H
4	$-N(CH_3)-C=O-CH_2CH_2-$		H	H
5	$-N(CH_3)-C=O-CH_2CH(CH_3)-$		H	H
6	$-NH-CH_2CH_2-$		H	H
7	Phenyl-NH-	H-	H	H
8	4-Methoxy-phenyl-NH-	H-	H	H
9	$-O-CH_2-CH_2CH_2-$		$-O-CH_2-O-$	
10	Methyl-NH-	H	$-O-CH_2-O-$	

## 5 B Untersuchungsergebnisse für erfindungsgemäße Verbindung:

Die Rezeptoraffinität zum  $NK_1$ -Rezeptor (Substanz P-Rezeptor) wird an humanen Lymphoblastoma-Zellen (IM-9) mit klonierten  $NK_1$ -Rezeptoren bestimmt, wobei die Verdrängung von  $^{125}J$ -markierter Substanz P gemessen wird. Die so erhaltenen  $K_i$ -Werte zeigen die Wirksamkeit der Verbindungen.

10

Dabei wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit den aus der internationalen Patentanmeldung WO96/32386 bekannten Verbindungen der Formeln:

**B-6****B-7**

verglichen. Diese Verbindungen entsprechen den Verbindungen der Beispiele 6 und 7, worin die 2 Bis-trifluormethylphenyl-ethylgruppe durch eine Bis-trifluormethylbenzyl ersetzt wurde.

Die Ergebnisse sind in Tabelle I aufgeführt

Beispiel Nr.	K <sub>i</sub> [nM]
1	0,7
2	1,7
3	0,7
4	0,6
5	0,6
6	3,5
<b>B-6</b>	165,0
7	0,8
<b>B-7</b>	432,0

5

### **C      Formulierungen erfindungsgemäßer Verbindungen**

#### Injektionslösung

200 mg      Wirksubstanz \*

1,2 mg      Monokaliumdihydrogenphosphat = KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>      )

10      0,2 mg      Dinatriumhydrogenphosphat =      )      (Puffer)

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  )  
 94 mg Natriumchlorid ) (Isotonans)  
 oder )  
 520 mg Glucose )  
 5 4 mg Albumin (Proteasenschutz)  
 q.s. Natronlauge )  
 q.s. Salzsäure ) ad pH 6  
 ad 10 ml Wasser für Injektionszwecke

#### 10 Injektionslösung

200 mg Wirksubstanz\*  
 94 mg Natriumchlorid  
 oder  
 520 mg Glucose  
 15 4 mg Albumin  
 q.s. Natronlauge )  
 q.s. Salzsäure ) ad pH 9  
 ad 10 ml Wasser für Injektionszwecke

#### 20 Lyophilisat

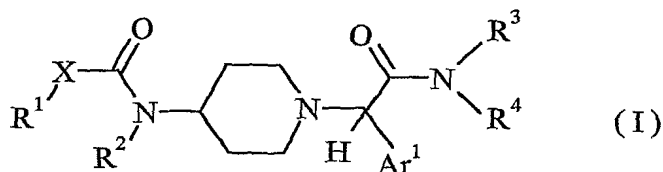
200 mg Wirksubstanz\*  
 520 mg Mannit (Isotonans/Gerüstbildner)  
 4 mg Albumin  
 Lösungsmittel 1 für Lyophilisat  
 25 10 ml Wasser für Injektionszwecke  
 Lösungsmittel 2 für Lyophilisat  
 20 mg Polysorbat<sup>®</sup>80 = Tween<sup>®</sup>80  
 (oberflächenaktiver Stoff)  
 10 ml Wasser für Injektionszwecke

30

\* Wirksubstanz: erfindungsgemäße Verbindung, z.B. eine der Beispiele 1 bis 8  
 Dosis für Mensch von 67 kg: 1 bis 500 mg

Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel I



oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze,

worin

$R^1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $Ar^2$  bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkylmethyl bedeutet, oder

10  $R^1$  und  $R^2$  zusammengekommen eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Oxogruppen (=O) substituierte  $C_2$ - $C_3$ -Alkylendiylgruppe bedeuten,

X O oder  $NR^5$  bedeutet,

$Ar^1$  und  $Ar^2$  jeweils unabhängig voneinander für unsubstituiertes Phenyl oder 1- bis 5-fach durch Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoroalkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoroalkoxy oder  $-OCH_2O-$  substituiertes Phenyl steht;

15  $R^3$  für 2-Phenyl-ethyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert sein kann, worin die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoroalkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Fluoroalkoxy;

20  $R^4$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $CH_2COOH$ ,  $-CH_2C(O)NH_2$ ,  $-OH$  oder Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl steht ; und

$R^5$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin  $R^4$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl ist

25 3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin  $Ar^1$  unsubstituiertes Phenyl oder 2,3-Methylenedioxyphenyl ist.

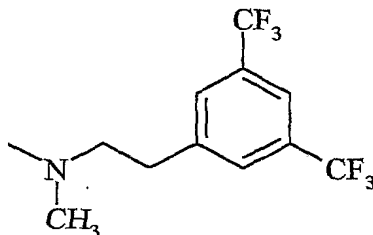
4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei  $R^3$  für 2-Phenylethyl steht, worin die Phenylgruppe durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, wobei die Substituenten jeweils

30

unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Methyl Methoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin  $R^3$  2-(3,5-Bis-trifluormethylphenyl)-ethyl ist.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin die Gruppe  $-NR^3R^4$

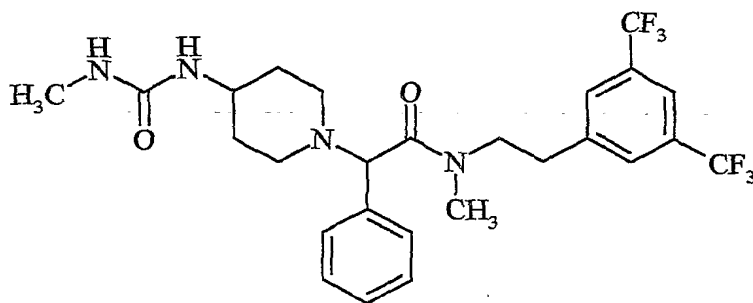


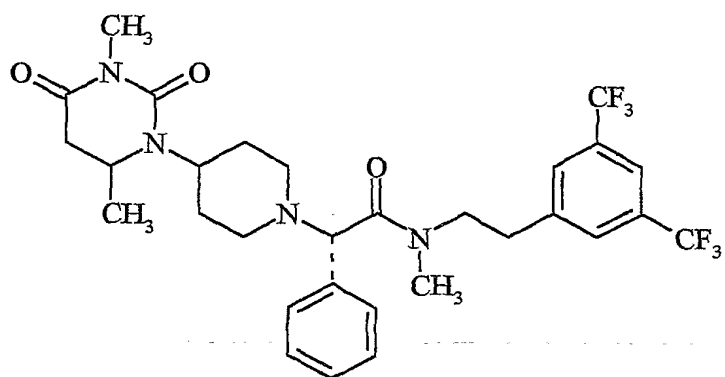
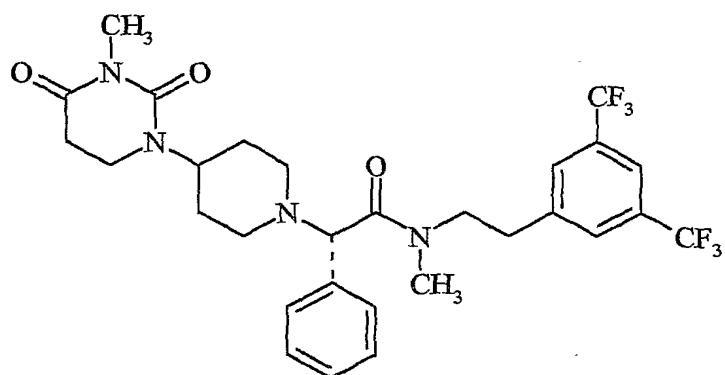
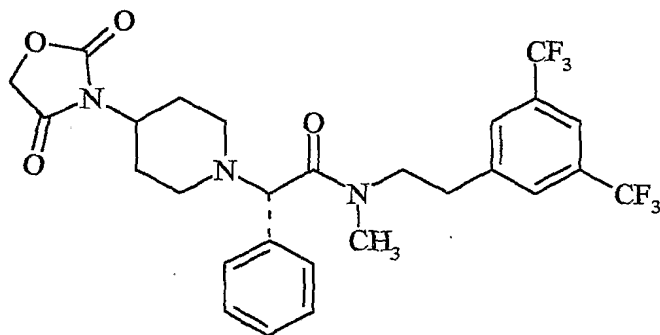
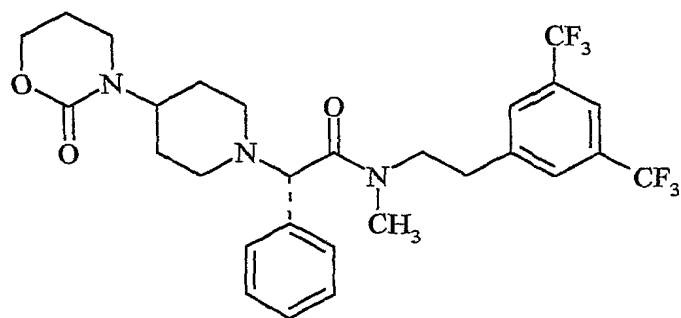
ist.

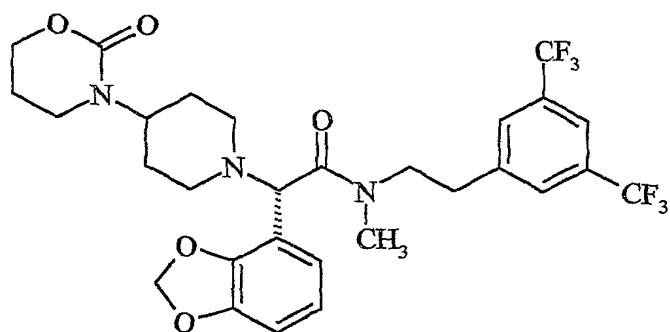
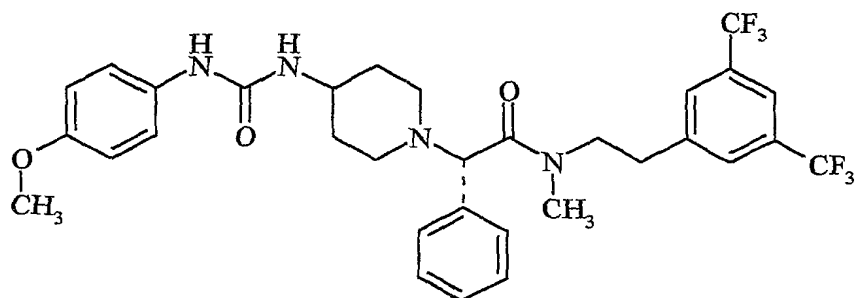
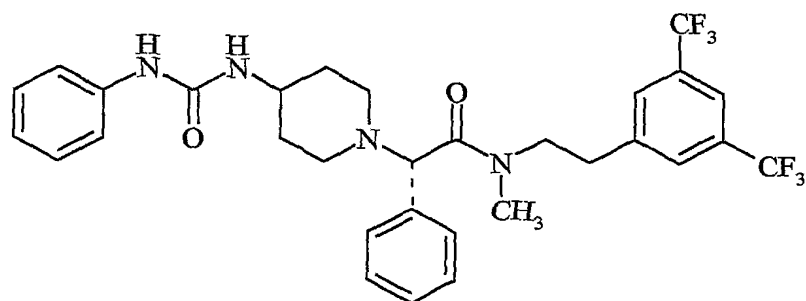
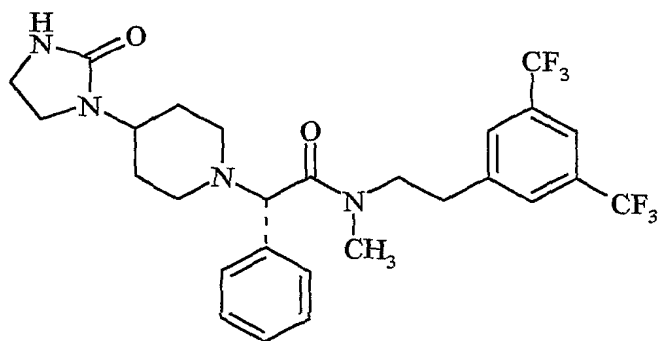
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin  $R^1$  eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkyl, Phenyl oder  $C_1$ - $C_3$ -Alkoxyphenylgruppe bedeutet, X für  $NH$ , und  $R^2$  für ein Wasserstoffatom steht.

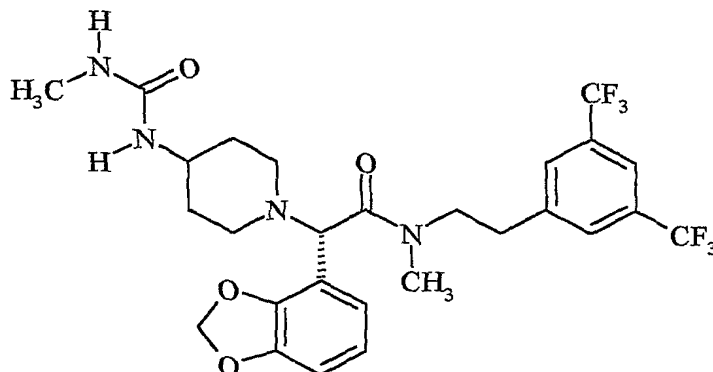
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin  $R^1$  und  $R^2$  zusammengekommen eine Ethylen-1,2-diyl, 1-Oxoethylen-1,2-diyl, Propylen-1,3-diyl, Oxopropylen-1,3-diyl oder 1-Oxobutylen-1,3-diyl gruppe bedeuten, und X für O,  $NH$  oder  $NCH_3$  steht.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, ausgewählt aus den Verbindungen der Formelr



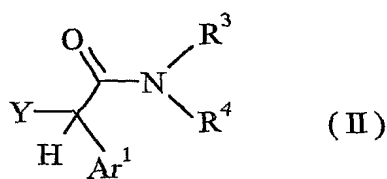






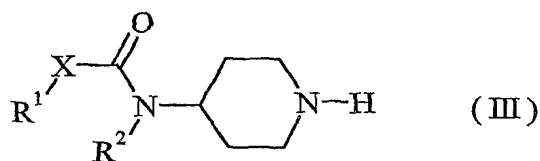
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung als Arzneimittel.

- 5 11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amid der Formel II



worin Ar<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 9 angegebenen Bedeutungen aufweisen, und Y eine geeignete Abgangsgruppe bedeutet,

- 10 in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart einer Base mit einem Piperidin der allgemeinen Formel III



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X die in den Ansprüchen 1 bis 9 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

- 15 umsetzt.

12. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 und pharmazeutisch annehmbare Träger und Excipienten.

13. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Therapie von und zur Vorbeugung gegenüber Neurokinin-vermittelten Krankheiten.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/11907

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/58 A61P11/06 A61P27/14 A61P29/00 A61P25/00  
 C07D401/12 C07D413/12 A61K31/495 A61P37/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 95 14017 A (ELI LILLY AND CO.) 26 May 1995 (1995-05-26) claims 1-14	1-13
Y	WO 96 32386 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 17 October 1996 (1996-10-17) cited in the application claims 1-21	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 \*E\* earlier document but published on or after the international filing date  
 \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
 \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2001

Date of mailing of the international search report

21/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11907

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9514017	A	26-05-1995	AU 1098895 A	06-06-1995
			AU 9725598 A	25-02-1999
			BR 9408063 A	24-08-1999
			CA 2176735 A1	26-05-1995
			CN 1141043 A	22-01-1997
			CZ 9601410 A3	11-12-1996
			EP 0729468 A1	04-09-1996
			FI 962074 A	15-05-1996
			HU 76269 A2	28-07-1997
			JP 9505304 T	27-05-1997
			NO 962012 A	08-07-1996
			NZ 276638 A	28-07-1998
			PL 314487 A1	16-09-1996
			PL 180150 B1	29-12-2000
			RU 2140921 C1	10-11-1999
			SG 52654 A1	28-09-1998
			TW 412512 B	21-11-2000
			WO 9514017 A1	26-05-1995
			US 5670499 A	23-09-1997
			US 5684033 A	04-11-1997
			ZA 9408926 A	10-05-1996
WO 9632386	A	17-10-1996	DE 19519245 A1	17-10-1996
			AU 706209 B2	10-06-1999
			AU 5687496 A	30-10-1996
			BG 62138 B1	31-03-1999
			BG 101947 A	29-05-1998
			BR 9604821 A	09-06-1998
			CA 2218096 A1	17-10-1996
			CN 1180352 A , B	29-04-1998
			CZ 9703257 A3	17-06-1998
			EE 9700227 A	15-04-1998
			WO 9632386 A1	17-10-1996
			EP 0824530 A1	25-02-1998
			HR 960168 A1	31-08-1997
			HU 9802270 A2	28-09-1999
			IL 117888 A	21-11-2000
			JP 11503441 T	26-03-1999
			NO 974734 A	13-10-1997
			PL 322768 A1	16-02-1998
			SK 138797 A3	04-03-1998
			TR 9701173 T1	21-03-1998
			US 6121262 A	19-09-2000
			US 6251909 B1	26-06-2001
			US 6294556 B1	25-09-2001
			US 5710155 A	20-01-1998
			US 2001011093 A1	02-08-2001
			US 6124296 A	26-09-2000
			US 5861509 A	19-01-1999
			ZA 9602916 A	14-10-1996

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11907

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D211/58 A61P11/06 A61P27/14 A61P29/00 A61P25/00  
C07D401/12 C07D413/12 A61K31/495 A61P37/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 95 14017 A (ELI LILLY AND CO.) 26. Mai 1995 (1995-05-26) Ansprüche 1-14	1-13
Y	WO 96 32386 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 17. Oktober 1996 (1996-10-17) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-21	1-13

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Dezember 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/12/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Herz, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11907

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9514017 A	26-05-1995	AU 1098895 A	06-06-1995
		AU 9725598 A	25-02-1999
		BR 9408063 A	24-08-1999
		CA 2176735 A1	26-05-1995
		CN 1141043 A	22-01-1997
		CZ 9601410 A3	11-12-1996
		EP 0729468 A1	04-09-1996
		FI 962074 A	15-05-1996
		HU 76269 A2	28-07-1997
		JP 9505304 T	27-05-1997
		NO 962012 A	08-07-1996
		NZ 276638 A	28-07-1998
		PL 314487 A1	16-09-1996
		PL 180150 B1	29-12-2000
		RU 2140921 C1	10-11-1999
		SG 52654 A1	28-09-1998
		TW 412512 B	21-11-2000
		WO 9514017 A1	26-05-1995
		US 5670499 A	23-09-1997
		US 5684033 A	04-11-1997
		ZA 9408926 A	10-05-1996
WO 9632386 A	17-10-1996	DE 19519245 A1	17-10-1996
		AU 706209 B2	10-06-1999
		AU 5687496 A	30-10-1996
		BG 62138 B1	31-03-1999
		BG 101947 A	29-05-1998
		BR 9604821 A	09-06-1998
		CA 2218096 A1	17-10-1996
		CN 1180352 A ,B	29-04-1998
		CZ 9703257 A3	17-06-1998
		EE 9700227 A	15-04-1998
		WO 9632386 A1	17-10-1996
		EP 0824530 A1	25-02-1998
		HR 960168 A1	31-08-1997
		HU 9802270 A2	28-09-1999
		IL 117888 A	21-11-2000
		JP 11503441 T	26-03-1999
		NO 974734 A	13-10-1997
		PL 322768 A1	16-02-1998
		SK 138797 A3	04-03-1998
		TR 9701173 T1	21-03-1998
		US 6121262 A	19-09-2000
		US 6251909 B1	26-06-2001
		US 6294556 B1	25-09-2001
		US 5710155 A	20-01-1998
		US 2001011093 A1	02-08-2001
		US 6124296 A	26-09-2000
		US 5861509 A	19-01-1999
		ZA 9602916 A	14-10-1996